Aus dem Hygienischen Institut der Universität zu Bonn.
(Direktor: Prof. Dr. Selter).

Versuch einer Beeinflussung alter tuberkulöser Herde beim Meerschweinchen durch Behandlung mit Rinderserum.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt am 12 September 1939.

von
ALOYS BONNERTZ
aus Bonn

1939

Druckerei Toni Klein, Rheinbach.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent: i. V. Dr. Nagel.
für Prof. Dr. Selter.
Korreferent: Prof. Dr. Tiemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546406_0054

Seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Robert Koch (1882), steht im Vordergrund der Tuberkuloseforschung das Problem der Immunität und der Allergie. Man hat diese Erscheinungen von den verschiedensten Seiten angefaßt und zu ergründen versucht. Ihre Bedeutung für die Entwicklung und den Ablauf der tuberkulösen Erkrankung ist aber auch heute noch nicht restlos geklärt.

Im Verlauf jedes infektiösen Krankheitsprozesses, auch der Tuberkulose, entspinnt sich ein Kampf zwischen den Erregern und dem angegriffenen menschlichen oder tierischen Organismus. Die beiden Kontrahenten sind mit einer Reihe von spezifischen und unspezifischen Faktoren ausgerüstet. Diese sind im Ringen um die Vormachtstellung von wesentlicher, wenn nicht gar ausschlaggebender Bedeutung. Das Virus verfügt über eine mehr oder weniger starke Virulenz, Vitalität und Anpassungsfähigkeit; demgegenüber besitzt der Organismus angeborene und erworbene Faktoren, die er einsetzen kann im Kampfe gegen die Bazillen.

Das Zusammenspiel dieser, durch einen Infekt ausgelösten biologischen Kräfte, mit seinen vielfach möglichen Variationen, gestaltet das Krankheitsbild und ist für den Ablauf der Erkrankung verantwortlich.

Bei der tuberkulösen Infektion treten im Organismus immer gleichzeitig verschiedene biologisch nachweisbare Reaktionen auf, die im einzelnen schwer voneinander zu trennen sind, und die deshalb in ihrer Bedeutung für den Verlauf und den Charakter der Erkrankung noch nicht genügend geklärt sind. Es gilt dies vor allem von der sogenannten tuberkulösen Allergie Pirquets und der Immunität. Der Versuch, die wechselseitigen Beziehungen zwischen den beiden Phänomenen der Allergie und der Immunität zu klären, machte bisher ungeahnte Schwierigkeiten. Es gelang dies weder dem Kliniker noch dem Pathologen, und auch das Tierexperiment konnte darüber keinen genügenden Aufschluß geben.

Unter Immunität versteht man das Gefeitsein des Körpers gegen eine Infektion. Man unterscheidet einmal die natür-

liche oder angeborene Immunität und die erworbene Immunität. Letztere wird 1. aktiv, d. h. nach Überstehen einer Erkrankung oder nach künstlicher Infektion mit abgeschwächten bzw. abgetöteten Erregern erzielt, 2. passiv, und zwar durch Injektion eines Schutzstoffes erworben.

Pirquet gibt folgende Definition für die Immunität: „Die Bezeichnung Immunität soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo die Einbringung der fremden Substanz in den Organismus gar keine Reaktion gibt, wo also eine vollkommene Unempfindlichkeit vorhanden ist.“ In dieser Form kann die Definition der Immunität, für die meisten Infektionskrankheiten und auch für die Tuberkulose im allgemeinen, nicht übernomen werden, wenngleich durchaus analoge Immunitätszustände sich im Tierexperiment unter besonders günstigen Versuchsanordnungen nachweisen lassen.

Die Allergie bedeutet zunächst nichts weiter als die, durch die Infektion hervorgerufene veränderte Reaktionslage des Organismus.

Sie äußert sich entweder in einer gesteigerten oder herabgesetzten Entzündungsbereitschaft. Bei der sogenannten tuberkulösen Allergie Pirquets handelt es sich um die hyperergische Form der Allergie, die nach stattgehabter Infektion in einer erhöhten Entzündungsbereitschaft des Organismus gegenüber neueinverleibtem tuberkulösem oder auch anderem Antigen besteht. Als Indikator für die vorhandene Empfindlichkeit gelten die verschiedenen Tuberkulinhautproben. Positive Reaktionen besagen jedoch nur, daß der Organismus noch Tuberkelbazillen beherbergt, gleichgültig ob sich diese in aktiven und latenten tuberkulösen Herden oder im klinisch abgeheilten Primärkomplex befinden.

Wenn auch die Tuberkuloseimmunität und -allergie (nach der Auffassung wohl der meisten Autoren heute) in ihrer Wirkung zwei völlig voneinander zu trennende Begriffe darstellen, so beweist aber gerade die Vielseitigkeit der Ansichten die Ungeklärtheit des Problems.

Der Koch'sche Grundversuch wurde richtungweisend für die gesamte Lehre der Immunität und Allergie in der Tuberkulose. Robert Koch zeigte in seinen Versuchen an Meerschweinchen, daß bei diesen Tieren eine Zweitinfektion anders verläuft, als die Erstinfektion.

Beim Meerschweinchen, diesem gegen Tuberkulose besonders empfindlichen Tier, läßt sich mit schwach virulenten Bazillen eine Immunität am besten darstellen.

Selter hat u. a. mit dem schwach virulenten Bazillenstamm E. M. solche Versuche an zahlreichen Tieren durchgeführt. Meerschweinchen, die experimentell mit kleinen Dosen dieser schwach virulenten lebenden Bazillen infiziert wurden, waren gegen spätere Nachinfektionen zum Teil völlig geschützt. Durch die Behandlung mit dem schwach virulenten E. M. Bazillus werden Abwehrkräfte im erstinfizierten Körper wachgerufen, die den Organismus gegen eine Reinfektion gefeit machen. Als sehr vorteilhaft stellte sich bei den Versuchen mit E. M., eine Dosis von 1/20000 mg zur Darstellung einer erfolgreichen Immunität, heraus. Der Verlauf der Tuberkulose ist an die Virulenz und Menge des superinfizierten Erregers gebunden. Oft sind die tierischen Organismen in der Lage, die Immunitätsleistung der Zellen (an diese ist nach Vorstellung Selters die Immunität geknüpft) so zu gestalten, daß die reinfizierten virulenten Bazillen keine Gewebsveränderungen hervorrufen können. Wie zahlreiche Versuche immer wieder beweisen, ist eine zweckmäßige und wirksame Immunitätsleistung nur von der Anwesenheit lebender Bazillen im Organismus abhängig.

Römer machte am Meerschweinchen folgende Beobachtung: „Das tuberkulöse Tier besitzt gegenüber additionellen und metastatischen Autoinfektionen eine erhöhte Widerstandskraft. Es übersteht diese ohne jede Folgeerscheinung bei jedoch schwacher Zweitinfektion. Sind diese schwerer Natur, ist der verzögerte Verlauf der Erkrankung beweisend für eine immunisatorische Fähigkeit des Körpers. Nur bei schweren Masseninfektionen ist die Immunität zu schwach, um die Erreger erfolgreich abzuwehren. Am günstigsten lagen die Immunitätsverhältnisse bei starker Erstinfektion, wo die Superinfektion mehrere Monate später erfolgte. Hierbei nahm die Tuberkulose einen chronischen, nicht allzuschweren Verlauf."

Römer steht auf folgendem Standpunkt: „Die Erstinfektion stimmt den Körper um, und diese Umstimmung wirkt sich auf eine später erfolgende Reinfektion aus." Er sieht in der

Lungenschwindsucht des Erwachsenen eine Reinfektion massiver Art, die auf eine bereits im jugendlichen Alter stattgehabte Erstinfektion erfolgt. Er macht die qualitativ veränderte Reaktionslage des tuberkulösen Körpers für den schweren Verlauf der Erkrankung verantwortlich. Zudem beeinflußt eine zahlenmäßig gesteigerte Bazillenmenge die Phthise ungünstig.

Hamburger traf unabhängig von Römer dieselbe Feststellung.

Nach diesen grundlegenden, jedoch nicht erschöpfenden Forschungsergebnissen, waren in der Folgezeit viele Autoren bemüht, Licht in das Dunkel des Problems zu bringen. Das Geschehen zwischen Immunität und Allergie konnte trotz vieler Versuche bis heute nicht auf einen gemeinsamen Nenner gebracht werden. Die einen wollen in dem Ablauf dieser Reaktion eine gemeinsame biologische Tatsache erblicken. Demgegenüber vertritt heute der größte Teil der Forscher den Standpunkt, daß Immunität und Allergie zwei völlig voneinander zu trennende Phänomene darstellen.

Seit langem im Hygienischen Institut zu Bonn durchgeführte Versuche, die das Immunitätsgeschehen im Meerschweinchenorganismus zu klären versuchten, haben bewiesen, daß bei ausgezeichneten Immunitätserfolgen allergische Reaktionen nicht nachweisbar waren. Umgekehrt dürfte die Beobachtung, daß tote, besonders in Vaseline eingebettete Tuberkelbazillen einen hohen allergischen Zustand im Organismus erzeugen, darauf schließen lassen, daß Allergie und Immunität zwei ganz verschiedene biologische Phänomene darstellen. Es gelang nicht, den tierischen Körper mit toten Bazillen zu immunisieren.

Ranke schuf mit seiner Stadienlehre die pathologisch-anatomische Grundlage für das Immunitätsgeschehen bei der Tuberkulose.

Er nimmt die Virusfaktoren als gleichbleibend an. Veränderlich ist lediglich die Allergie, weshalb er diese auch verantwortlich macht für die verschiedenartigen Verlaufsformen der Erkrankung.

Wenn auch die Lehre Rankes von einzelnen Forschern abgelehnt wird, so dürfte sie in ihren Grundzügen aber

auch heute noch richtungweisend sein. Es steht wohl außer Zweifel, daß die entzündlichen geweblichen Veränderungen des tuberkulösen Organismus vor allem als allergische Erscheinungen anzusprechen sind.

Roessle erscheint die allergische Entzündung als ein anaphylaktisches Geschehen. Er nennt sie „hyperergische Entzündung". Roessle und Klinge überzeugten durch ihre Hyperergieversuche, daß die hyperergische Entzündung die Basis für verschiedenartige Gewebsschäden darstellt. Diese Stellen verminderten Widerstands können den Verlauf eines Infektes in jedem Falle ungünstig beeinflussen. Daneben gibt es aber auch Gewebsreaktionen, die nicht entzündlicher Natur sind. Er faßt alle allergischen Momente unter dem Begriff der „Pathergie" zusammen.

Kalbfleisch glaubt auch, die Ansicht über irgendwelche gemeinsame Beziehungen zwischen Immunität und Allergie sei fallen zu lassen. Er hält die Allergie nicht für unbedingt spezifisch. „Sie setzt sich aus einer Mischung von spezifischen und unspezifischen Komponenten zusammen. Diese stellt dann die veränderte Reaktionsbereitschaft dar." Der so veränderte Reizzustand, vor allem des Nervensystems, ruft sekundär Kreislaufschäden hervor.

Moro hat bereits sehr früh auf die Stellung des vegetativen Nervensystems bei der Tuberkulose aufmerksam gemacht: „Es besteht bei tuberkuloseinfizierten Individuen eine spezifische (der Tuberkulose eigentümliche) Reizbarkeit des Nervensystems gegenüber dem Tuberkulin, sozusagen eine spezifische nervöse Allergie (veränderte Reaktionsfähigkeit)".

Nach Bordet können Immunität und Allergie unabhängig voneinander bestehen, ebenso, wie Delille (auf Begründungen von Calmette und auch Bordet fußend) festgestellt hat, daß es keine abhängigen Beziehungen zwischen Allergie und Immunität gibt.

Seiffert vertritt die Auffassung, man müsse scharf zwischen allergischer Resistenz, die individuell durch eine stattgehabte Infektion erworben werde, und der genetisch bedingten natürlichen Resistenz unterscheiden. Diese Ansicht teilen mit Seiffert auch Selter, Lange, Ulenhuth, u.a.

Sie bezweifeln nicht die individuelle Unterschiedlichkeit in der Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere gegenüber der Tuberkulose. Seiffert unterteilt die Allergie, die im Verlauf einer tuberkulösen Infektion auftritt, in die Phase der Immunität und der sogenannten Überempfindlichkeit. Er neigt nun dahin, die beiden Vorgänge unter einem einheitlichen Gesichtswinkel zu betrachten, weshalb aber doch nicht von einem gemeinsamen Geschehen die Rede sein könne. Er unterscheidet die konstitutionelle Überempfindlichkeit oder Hyperergie, die z. B. auf exsudativer Anlage, Kachexie oder Diabetes beruhen könne, von der spezifischen erworbenen Allergie. Allergie glaubt er, beruhe auf einer Reaktion des Organismus mit apathogenen Stoffen, während Immunität der Ablauf von Reaktionen mit pathogenen Stoffen (Ekto- und Endotoxinen) sei.

Diese kardinalen Unterschiede seien bereits durch die Bakterien selbst gegeben. Er bezeichnet die Erscheinung des krankhaft veränderten Gewebes und die Immunität nicht als zwei Phasen eines einheitlichen Vorganges, sondern als zwei autonome koordinierte Phänomene.

Wie schon oben erwähnt vertritt Selter die Auffassung, daß die Umstimmung an die Anwesenheit lebender Tuberkelbazillen im Organismus geknüpft ist.

Die Umstimmung wird durch lebende Leibessubstanzen des Virus hervorgerufen. Hieraus resultieren chemisch-physikalische Veränderungen im Zellprotoplasma. Gifte, die von den Tuberkelbazillen ausgeschieden werden, bewirken die Veränderungen. Diese Gifte sollen trotz des meist vom Gewebe gebildeten Schutzwalles ins Blut gelangen können.

Bessau sieht in den Zellen des tuberkulösen Gewebes (Tuberkulozyten) einen bedeutenden Faktor der Allergie. Diesen spezifischen Zellen spricht er die Fähigkeit zu, unter dem Einfluß des Tuberkulins, Gift frei zu machen, das dann die allergischen Symptome veranlaßt. Nach Meinung von Bessau, Calmette, Lange u. a. stellt die Allergie eine Reaktion dar, die in engem Zusammenhang mit dem Infektionszustand steht. Neben der Infektion ist aber auch der Resistenzgrad entscheidend für das Entstehen und die Größe der Allergie. Die Allergie ist zwar der Ausdruck

einer bazillären Infektion, aber weder das Zeichen noch der Gradmesser für eine Immunität. Man muß demnach der Allergie immunbiologische Fähigkeiten absprechen.

Nach Lange kann die Allergie, die zugleich mit einer Infektion auftritt, als zusätzliche Abwehrkraft des Körpers gewertet werden. An der natürlichen Abwehrkraft gemessen, ist sie sehr gering. Er sieht enge Zusammenhänge zwischen Immunität und Allergie. Deshalb sei es nicht ausgeschlossen, daß beide unabhängig voneinander bestehen könnten.

Sipos berichtet im Rahmen einer Arbeit „Über das Verhältnis der tuberkulösen Allergie und Immunität im Lichte der neueren Forschung", daß man die Immunität als Teilerscheinung der Allergie zu werten habe, da beide gewisse Parallelen zeigten; dieselbe Auffassung, die auch Pirquet vertritt.

Die Bedeutung der Allergie im Zusammenspiel sämtlicher Abwehrkräfte des Körpers ist, wie die oben angeführten Ansichten verschiedener Autoren beweisen, noch nicht in allen Punkten klar. Die vielfältigen Tierversuche, die die Wesensart und die Formen der tuberkulösen Allergie im Rahmen des Immunitätsgeschehens zu ergründen versuchten, konnten keinesfalls bei allen Forschern vollkommene Übereinstimmung erzielen. Man beabsichtigte von der bekannten Tatsache ausgehend, daß der tuberkulöse Organismus nicht nur gegen die Tuberkelbazillen, sondern auch gegenüber anderen Bakterien und Eiweißstoffen eine erhöhte Empfindlichkeit aufweist, den Einfluß allergisch-hyperergischer Reaktionen auf den Verlauf der Meerschweinchentuberkulose zu untersuchen. So hat u. a. Selter darauf hingewiesen, daß die Hautreaktion bei Tuberkulose dann positiv ausfällt, wenn man filtrierte Colikulturen an Stelle von Tuberkulin verimpft. Es spricht dies für eine nicht spezifische Allergie. Coli und Tuberkulin verhalten sich auch in ihrer Dosierung übereinstimmend. Eine alte, durch Coli verursachte Reaktion, konnte durch Tuberkulinimpfung wieder zum Aufflackern gebracht werden.

Bordet zeigte, daß das Allergen der Tuberkelbazillen und das des Bakterium Coli bei einem tuberkulös Infizierten gleich reagieren.

Saens, Coulaud u. a. haben mit abgetöteten und in Vaselin-Lanolin eingebetteten Tuberkelbazillen (um die Resorption zu verzögern) eine verstärkte lokale Allergie beobachtet. Coulaud erzielte die gleichen Ergebnisse beim Meerschweinchen mit einem Gemisch von Tuberkulin-Paraffin-Chloroformextrakt.

Eine erhöhte Empfindlichkeit des tuberkulösen Organismus läßt sich auch mit fremdem tierischem Eiweiß, z. B. Pferdeserum nachweisen (Courmont).

Schon nach einmaliger, verstärkt nach häufiger Wiederholung der Serumapplikationen, treten an den Injektionsstellen makroskopisch zu erkennende Veränderungen in Erscheinung. Es bilden sich Ödeme, Exsudationen und Nekrosen. Daneben zeigen sich in einzelnen Organen Kreislaufstörungen. Die Hyperergie ist meist nur lokal vorhanden. Darüber hinaus lassen sich jedoch am Tier Zeichen allgemeiner Beeinflussung des Organismus nachweisen. Häufiger kommt es zum tödlichen Ausgang durch Schock. Die Symptome einer Schockwirkung beim Meerschweinchen sind starke Krämpfe der Bronchialmuskulatur und der Lungenkapillaren. Es tritt schließlich Tod durch Ersticken ein.

U. a. haben Courmont und Gardère bei Meerschweinchen, die sie mit Pferdeserum behandelten, eine erhöhte Reaktionsbereitschaft festgestellt. Da sie aber nicht von langer Dauer sein soll und sehr plötzlich auftritt, bezeichneten sie sie als „Tachyallergie".

Lanfranchi, Foresti und Macri impften Meerschweinchen, die tuberkulös infiziert waren, mit abgetöteten Bakterien. Außerdem behandelten sie Tiere mit Tuberkelbazillen, die mit abgetöteten Keimen vorbehandelt waren. In einem dritten Versuch wurden häufiger mit einem lebenden Impfstoff bearbeitete Tiere tuberkulös infiziert. Die Verfasser kamen zu dem Schluß, daß die beiden ersten Versuche den tuberkulösen Prozess wesentlich beschleunigten, und die Tuberkulose einen schweren Verlauf nahm.

Fischer und Kaiserling sensibilisierten Kaninchen mit Schweineserum und stellten fest, daß bestimmte Organe eine erhöhte Anfälligkeit bei Reinjektionen zeigten.

Gaiginski hat normale Meerschweinchen und solche mit einem tuberkulösen Infekt mit Pferdeserum bzw. Serumglobulin sensibilisiert und beobachtete, daß die Reaktion bei den tuberkulösen Tieren heftiger war und auch länger anhielt.

Nagel hat, um die Beziehungen der Immunität vor allem zur hyperergischen Allergie zu untersuchen, verschiedene Versuchsreihen an Meerschweinchen durchgeführt. Es zeigte sich, daß durch eine verschieden gestaltete Behandlung mit Coliimpfstoff der Verlauf der tuberkulösen Erst- und Superinfektion im ungünstigen Sinne beeinflußt werden kann.

So konnte z. B. durch eine gleichzeitig mit der tuberkulösen Infektion einsetzende Coliimpfstoffbehandlung eine, durch den schwach virulenten E. M. Bazillenstamm, in der Regel latente Tuberkulose zum Fortschreiten mit tödlichem Ausgang gebracht werden. Ebenso konnten auch chronisch verlaufende tuberkulöse Prozesse ungünstig beeinflußt werden.

Der Verfasser glaubt, daß die ungünstige Beeinflussung der tuberkulösen Prozesse dadurch zustande gekommen ist, daß durch die planmäßigen Coliinjektionen im Organismus hyperergisch-allergische Reaktionen ausgelöst wurden, durch die eine Immunität gar nicht entstehen konnte oder zum mindesten eine vorhandene ungünstig beeinflußt werden kann.

Klinische Beobachtungen, daß auch durch infektiöse Erkrankungen der verschiedensten Art, wie z. B. Masern, Keuchhusten und Grippeinfekte die Tuberkulose des Menschen ungünstig beeinflußt werden kann, wurden von den verschiedensten Seiten gemacht. Daneben können aber auch andere Momente, die die Funktion der Zelle beeinflussen z. B. Pubertät, Gravidität, Alkoholabusus usw., für den schwankenden Verlauf (Remissionen) bei chronischer Tuberkulose die Ursache bilden.

Von den experimentellen und klinischen Beobachtungen ausgehend, daß allergisch-hyperergische Reaktionen aktive tuberkulöse Infekte ungünstig beeinflussen können, wurde mir die Aufgabe gestellt an latent tuberkulösen Meerschweinchen nachzuprüfen, ob auch die klinisch abgeheilten Herde, zur Exacerbation gebracht werden können.

Der Versuch wurde an 25 Tieren durchgeführt, die aus einem großen Immunitätsversuch des Hygienischen Institutes stammten.

16 Tiere wurden einer Versuchsreihe entnommen, die 5 Monate vorher zur Erzielung eines Immunitätseffektes mit 1/20000 mg E. M. subcutan in die linke Bauchseite infiziert waren.

6 Tiere waren zum gleichen Termin ebenfalls mit der gleichen Dosis E. M. vorbehandelt und nach 8 Wochen mit 1/20000000 mg eines nur mäßig virulenten Mischimpfstoffes subcutan in den Bauch rechts superinfiziert.

Bei 3 Tieren wurde zur Kontrolle die Serumbehandlungsmethode durchgeführt.

Nach den Erfahrungen des Hygienischen Institutes verläuft die tuberkulöse Infektion mit 1/20000 mg E. M. so, daß in der Mehrzahl der Fälle nur makroskopisch sichtbare Veränderungen an der Injektionsstelle und den zugehörigen regionären Lymphknoten nachweisbar sind. Die in die Organe verschleppten Bazillen, rufen nur mikroskopisch sichtbare Zellherde hervor, die die Neigung haben, nach einigen Wochen oder Monaten auszuheilen. Auch lassen sich im Züchtungsversuche die Bazillen in den ersten Wochen gut nachweisen, nach Ablauf von Monaten nur noch hier und da vereinzelt. Auch die Bazillen der Superinfektion lassen sich nach Ablauf größerer Zeitabschnitte nur noch vereinzelt feststellen.

Die Immunitätsleistung des mit E. M. Bazillen vorbehandelten Meerschweinchenorganismus, ist besonders bei Anwendung geringer und mäßig virulenter Superinfektionsbazillen außerordentlich gut. Oft läßt sich nur vereinzelt die Wirkung der superinfizierten Bazillen histologisch nachweisen.

Der Zweck der Arbeit bestand nun darin, durch planmäßige mit Rinderserum ausgelöste hyperergisch-allergische Reaktionen die in den latent tuberkulösen Herden noch vorhandenen lebenden Bazillen sowohl der Erstinfektion (Gruppe I), als auch der Erst- und Superinfektion (Gruppe II) zur Wirkung zu bringen. Nach der Behandlung sollte sowohl mikro- wie makroskopisch das Aufflackern bezw. ein rasches Fortschreiten vorhandener tuberkulöser Prozesse nachgewiesen werden.

Die Behandlung der einzelnen Gruppen wurde so durchgeführt, daß nach 5 Monaten (vom Zeitpunkt der Erstinfektion gerechnet) zum ersten Male mit 1/1000 Verdünnung von Rinderserum in physiologischer NaCl-lösung die vorbehandelten Tiere, ebenso wie die Kontrollen subcutan willkürlich in die Bauchhaut gespritzt wurden. Die Dosen für die folgenden Injektionen wurden immer erst am Behandlungstage selbst festgesetzt. Sie ergaben sich stets aus dem Verhalten der einzelnen Tiere gegenüber der letzten Serummenge.

Um die gewünschte Wirkung bei den Tieren zu erzielen, benötigte ich meist das doppelte bis dreifache Quantum an Rinderserum des voraufgegangenen Behandlungstages. Je nach der individuellen Verschiedenheit der Tiere konnte man leichtere oder schwerere Veränderungen im Allgemeinbefinden feststellen, die sich bis zu ausgeprägten Schockwirkungen steigern konnten. Um die Mitte des zweiten Behandlungsmonates wurden 0,5 ccm unverdünntes Rinderserum gespritzt. Es ergab sich auch hierbei in den meisten Fällen eine deutliche Schockierung der Tiere. Die Meerschweinchen machten oft einen schwer kranken Eindruck. Sie verweigerten die ihnen vorgesetzte Nahrung, sträubten die Haare und suchten den erhöhten Wärmeverlust durch dichtes Aneinanderrücken auszugleichen. Es traten bronchiale Krämpfe auf, die der Ausdruck für eine starke Belastung des Meerschweinchenorganismus sind. Der Allgemeinzustand war bei allen Tieren verschlechtert. Mehrere Tiere zeigten nach Wochen bis markstückgroße hämorrhagische Hautdefekte.

Zwei Tiere, und zwar die mit den größten Gewebsnekrosen an den Seruminjektionsstellen, wurden nach 1½ Monaten getötet.

Die makroskopische Untersuchung ergab eine ödematöse Verquellung der Unterhaut beiderseits und leichte Verwachsungen der Bauchhaut mit den Bauchdecken. Die tuberkulösen Injektionsstellen wiesen keine Besonderheiten auf. Die inguinalen und lumbalen Lymphknoten waren teilweise leicht vergrößert.

Makroskopisch waren tuberkulöse Herde in den parenchymatösen Organen nicht nachweisbar.

Wegen großer Haut- und Gewebsdefekte, die bei subcutaner Injektion des Serums auftraten, ging ich dazu über, die Behandlung durch intraperitoneale Einspritzungen weiter durchzuführen.

Nach zwei Monaten wurden abermals zwei Tiere getötet. Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung ergaben im wesentlichen dasselbe Bild wie bei den erstgetöteten Tieren.

Nach dreimonatiger Behandlungsdauer war die Injektionsdosis bis auf 5,0 ccm unverdünntes Rinderserum gesteigert. Diese Dosis wurde vom größten Teil der Tiere nicht mehr vertragen. 10 Tiere der Gruppe I, sowie 5 Tiere der Gruppe II starben im Schock. Die 3 Tiere der Gruppe III erkrankten schwer.

Die Untersuchung ergab bei allen Tieren eine allgemeine, starke, serös-eitrige, adhäsive Peritonitis. Makroskopisch bot sich durchschnittlich überall dasselbe Bild. In den Bauchdecken fanden sich eitrige Abszesse. Die Bauchdecken waren ödematös verquollen und zeigten zum Teil infolge der Impfung Verwachsungen des Darmes mit dem parietalen Blatt des Peritoneums, außerdem solche von Leber, Magen und Milz. Die parenchymatösen Organe waren entzündlich verändert. Den Rest der Tiere tötete ich nach weiteren 14 Tagen. Die Untersuchung zeitigte ebenfalls das gleiche Ergebnis wie oben.

Die histologische Untersuchung ergab, daß sich zum Teil in den parenchymatösen Organen entzündliche Veränderungen im Laufe der Rinderserumbehandlung entwickelt hatten. Bei den in gleicher Weise behandelten Tieren der Gruppe III, konnten ebenfalls dieselben Reaktionen im Gewebe festgestellt werden.

Eine Beeinflussung der tuberkulösen Prozesse durch die Rinderserumbehandlung konnte in den beiden ersten Tiergruppen weder makro- noch mikroskopisch einwandfrei nachgewiesen werden, was der Vergleich mit den Kontrollen aus dem Hauptversuch auch bestätigte.

Vereinzelte positive Tuberkelzüchtungsversuche an Tieren die der Tiergruppe des Hauptversuches angehörten, berechtigen zu der Annahme, daß die von mir behandelten Tiere, wenn auch nur in einzelnen Fällen, noch einige wenige lebende Bazillen im Körper beherbergten.

Die Ergebnisse des Versuches stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Erfolgen, die von anderen Autoren erzielt worden sind. Allerdings muß betont werden, daß bei der Mehrzahl der berichteten Tierexperimente die Durchführung der Versuche auf einer anderen Grundlage beruhte.

Der größte Teil der Experimentatoren führte die Behandlung mit Serum oder Bakterienextrakten gleichzeitig mit dem Beginn der tuberkulösen Erkrankung durch. In zahlreichen Fällen waren die Tiere schon vor der Infektion mit Tuberkelbazillen durch die Behandlungsstoffe vorbereitet.

Es muß auch besonders darauf hingewiesen werden, daß zum Zeitpunkt meines Behandlungsbeginns wahrscheinlich nur bei einigen Tieren vielleicht noch wenige Bazillen in den Organen vorhanden waren, die trotz der Schädigung des Gewebes durch die hyperergisch-allergische Reaktion, vom Körper, infolge der durch die Infektion erworbenen Abwehrkräfte, beherrscht wurden.

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Selter für die freundliche Überlassung des Themas herzlich danken.

Herrn Dr. A. Nagel bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und sein stetes Interesse zu größtem Dank verpflichtet.

Schrifttum:

1. **Bieling, R.:** Entstehung und Bekämpfung typischer Infektionskrankheiten. (1937)
2. **Bieling, R. u. L. Oelrichs:** Beitr. Klin. Tbk. 90, 491 (1938)
3. **Bordet, P.:** Zbl. Tbk. 48, 34 (1938)
4. **Bordet, J.:** Zusammenhang zwischen Allergie u. Immunität. (Intern. Tbk.-Konferenz 1932 Haag-Amsterdam).
5. **Carlinfanti, E.:** Zbl. Tbk. 45, 423 (1937)
6. **Boquet, A.:** Zbl. Tbk. 45, 426 (1937)
7. **Coulaud, E.:** Zbl. Tbk. 44, 397 (1936)
8. **Courmont, P.:** Zbl. Tbk. 73, 394, 74, 207 (1935)
9. **Courmont, P. u. H. Gardère:** Zbl. Tbk. 42, 695 (1935)
10. **Doerr:** Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der path. Mikroorganismen. (1929)
11. **Feyrter, F.:** Virch. Archiv 1925, 255
12. **Fischer, E. u. H. Kaiserling:** Klin. Wschr. 1937, II. 1143-1146
13. **Fraenkel, E. M. u. R. I. V. Pulvertaft:** Zbl. Tbk. 45, 31 (1937)
14. **Gaiginski, A.:** Zbk. Tbk. 42, 321 (1935)
15. **Horowitz- Wlassova, L.:** Zschrft. f. Immunf. Bd. 42, H. 1 (1925)
16. **Kalbfleisch, H. H.:** Beitr. z. Klin. d. Tbk. 70, H. 4/5 (1928)
17. **Keller, W.:** Klin. Wschr. 17, 1529-1535 (1938)
18. **Lanfranchi, A., C. Foresti u. A. Macri:** Zbl. Tbk. 46, 678 (1937)
19. **Nagel, A.:** Zbl. Tbk. 79, 209-222 (1938)
20. **Nagel, A.:** Z. Immunf. 94, 87-96 (1938)
21. **Ramel, E.:** Helv. med. Acta 1, 604-619 (1935)
22. **Roessle:** Wien. Klin. Wschr. 1932, 648
23. **Ruesch, J.:** Allergie u. Immunität in der Tuberkulose. Eine kritische Übersicht (Med. Polikl., Univ. Zürich) (1935)
24. **Saenz, A.:** Zbl. Tbk. 48, 34 (1938)
25. **Schulz, Ed.:** Zbl. Tbk. 46, 387 (1937)
26. **Schwarz, Ph.:** Empfindlichkeit und Schwindsucht. Leipzig 1935.
27. **Seiffert, W.:** Klin. Wschr. 17, 721-724; 17, 761-766 (1938)
28. **Selter, H. u. P. Weiland:** Zbl. Tbk. 74, 101-169 (1935)
29. **Selter, H.:** Beitr. Klin. Tbk. 62, 150 (1926)
30. **Selter, H.:** Dtsch. Med. Wschr. 1936. I, 917-919
31. **Selter, H.:** Z. Immunf. 90, 472-478 (1938)
32. **Sipos, K.:** Dermat. Wschr. 1936, I, 578-581
33. **Spiller, P.:** Zusammenfassende Darstellung der experiment. Erforschung der allergisch- hypererg. Entzündung. (Path. Inst., Univ. Münster, Diss. 1937).

LEBENSLAUF

Am 30. August 1911 wurde ich, Aloys Bonnertz, als Sohn des Hauptlehrers Nikolaus Bonnertz und seiner Frau Margarete, geb. Kinnen geboren. Nach der Volksschule besuchte ich das Gymnasium und erhielt am Städt. Gymnasium zu Rheinbach Ostern 1933 das Reifezeugnis.

Meine vorklinischen Semester verbrachte ich in Bonn und Köln. In Bonn bestand ich 1935 den I. Abschnitt und in Köln 1937 den II. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Die Klinischen Semester studierte ich in Bonn, bis Ende S. S. 1939.